

Eine kurze enantioselektive Totalsynthese von (–)-Englerin A**

Martin Zahel, Anton Keßberg und Peter Metz*

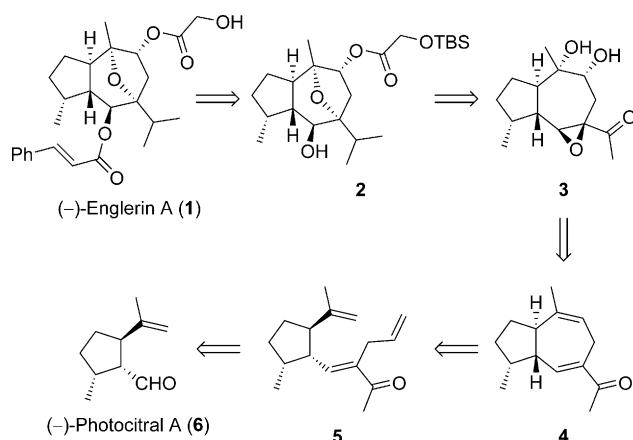
Professor Hans J. Schäfer gewidmet

Das Guaian-Sesquiterpen (–)-Englerin A (**1**) zieht seit seiner Isolierung aus der ostafrikanischen Pflanze *Phyllanthus engleri* durch Beutler im Jahre 2009 die Aufmerksamkeit von Chemikern, Biologen und Medizinern auf sich.^[1] Diesem Sachverhalt liegt die hochselektive Wirkung des Naturstoffs gegen Nierenkrebszelllinien zugrunde.^[1,2] Zudem ist mit dem sauerstoffverbrückten bicyclischen Hydroazulengerüst eine herausfordernde Molekülstruktur mit sieben benachbarten stereogenen Zentren gegeben. Diese beiden Eigenschaften lösten eine intensive Forschung mit dem Ziel der Synthese von **1**^[3,4] sowie zum Studium von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen aus.^[4f,5] Wir stellen hier eine enantioselektive Totalsynthese von (–)-Englerin A (**1**) vor, die in wenigen, präparativ einfachen Schritten zu diesem Wirkstoff führt.

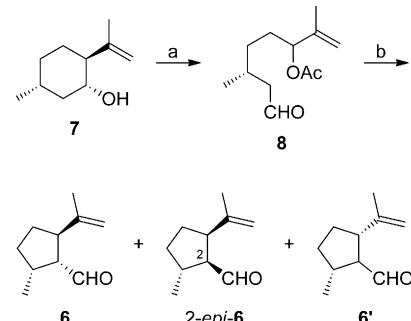
Wie in Schema 1 skizziert, erfolgt retrosynthetisch zunächst die Spaltung des Zimtsäureesters zum Christmann-Intermediat **2**.^[4a] Dieses sollte sich nach chemoselektiver Veresterung und transannularer Epoxidöffnung aus dem Diol **3** erhalten lassen, dessen Acetyleinheit wir zum Aufbau der Isopropylgruppe nutzen. Das Diol **3** wird auf das Dienon **4** mit zwei elektronisch differenzierten Alkeneinheiten zu-

rückgeführt, die eine chemo- und diastereoselektive zweifache Oxidation ermöglichen sollten. Zum Aufbau des Hydroazulengerüsts von **4** war eine Ringschlussmetathese geplant,^[4a,6] wofür ursprünglich das Trienon **5** als Substrat vorgesehen war, das seinerseits durch eine geeignete Carbonyl-olefinierung aus (–)-Photocitral A (**6**)^[7] erzeugt werden sollte. Dieses Monoterpen zeigt eine besondere Eignung für die hier gegebene Problemstellung, da die drei am Cyclopentanring in (–)-**1** vorhandenen stereogenen Zentren bereits korrekt konfiguriert vorliegen, und seine Difunktionalität zahlreiche Optionen bietet, den noch fehlenden Siebenring zu anellieren.

Der Aldehyd **6** kann als racemisches Gemisch in einer Stufe photochemisch aus Citral^[8] und in enantiomerenreiner Form in drei Stufen aus (*R*)-Citronellol^[9] gewonnen werden. Wir fanden nun, dass **6** aus kommerziell erhältlichem (–)-Isopulegol (**7**) in nur zwei Stufen verfügbar ist (Schema 2).



Schema 1. Retrosynthetische Rückführung von (–)-Englerin A (**1**) auf (–)-Photocitral A (**6**). TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.



Schema 2. Enantioselektive Synthese von (–)-Photocitral A (**6**) aus (–)-Isopulegol (**7**). a) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CaCO_3 , Benzol, Rückfluss, 74%; b) 5 Mol-% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, 40 Mol-% Pyrrolidin, Et_3N , -10°C , 89% (**6**/2-*epi*-**6**/**6**' = 47:43:10).

Nach Fragmentierung von **7** mit Bleitetraacetat^[10] wird durch duale Katalyse^[11] mit einem Palladium(0)-Katalysator und Pyrrolidin direkt der Aldehyd **6** gebildet, wobei **6** gemeinsam mit 2-*epi*-**6** sowie einem weiteren Diastereomer **6**' erhalten wird. Das Diastereomerenverhältnis kann durch Epimerisierung von 2-*epi*-**6** an C2 unter basischen Bedingungen zugunsten von **6** erhöht werden.^[7,12]

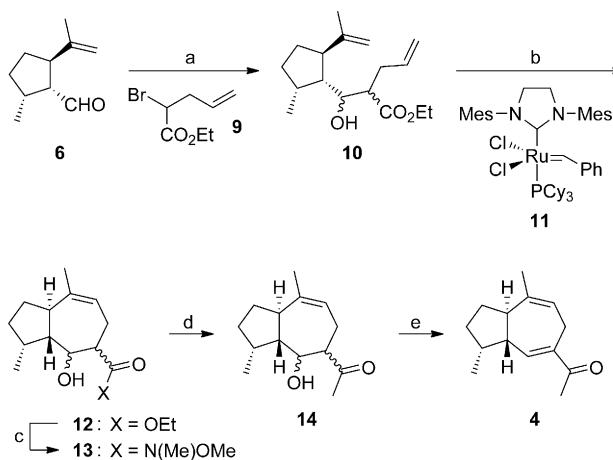
Zunächst versuchten wir, den Aldehyd **6** unter Wittig- und Horner-Wadsworth-Emmons-Konditionen^[13] zur Reaktion zu bringen. Eine C-C-Bindungsknüpfung konnte allerdings selbst unter harschen Reaktionsbedingungen nicht beobachtet werden. Überdies zeigte sich eine Epimerisierung von **6**, was die Suche nach weniger basischen Bedingungen nötig werden ließ, welche in der Reformatsky-Reaktion^[8a] mit dem Bromester **9**^[18] gefunden wurden. Diese führte mit guter

[*] M. Sc. M. Zahel, B. Sc. A. Keßberg, Prof. Dr. P. Metz
Fachrichtung Chemie und Lebensmittelchemie
Organische Chemie I, Technische Universität Dresden
Bergstraße 66, 01069 Dresden (Deutschland)
E-Mail: peter.metz@chemie.tu-dresden.de
Homepage: <http://www.chm.tu-dresden.de/oc1/>

[**] Wir danken Dipl.-Chem. Anne Jäger für die Kristallstrukturanalyse des Epoxids **15**.

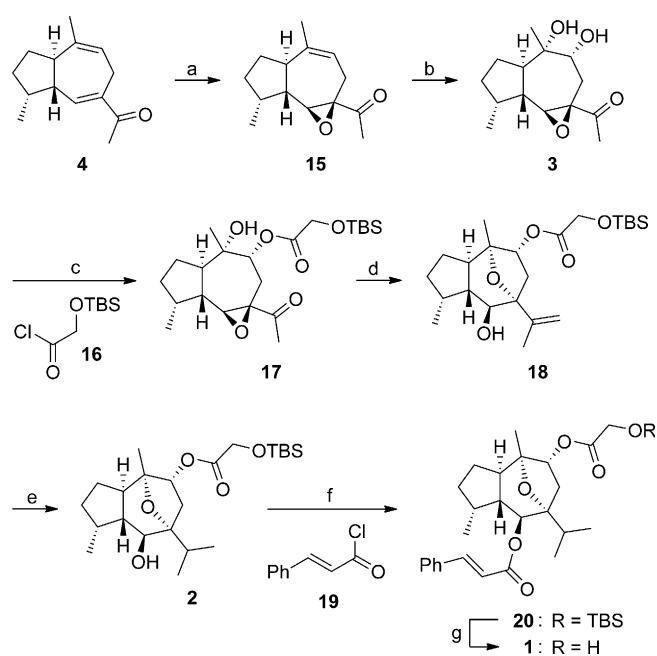
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201301247> zu finden.

Ausbeute zum Diastereomerengemisch **10**, mit dem problemlos weitergearbeitet werden kann, da die neu aufgesetzten stereogenen Zentren wenig später wieder in sp^2 -hybridisierte Zentren überführt werden (Schema 3). Die nachfolgende Ringschlussmetathese unter Zuhilfenahme des Grubbs-II-Katalysators **11**^[19] gelang mit quantitativer Ausbeute. An diesem Punkt war es erforderlich, einerseits die Ethylestergruppierung gegen eine Acetylgruppe auszutauschen und andererseits zur α,β -ungesättigten Carbonyleinheit zu eliminieren. Diese Transformationen konnten realisiert werden, indem das Hydroazulen **12** zunächst über das Weinreb-Amid **13** zum Acetyl derivat **14** umgewandelt wurde.^[20] Die Eliminierung gelang sodann durch Mesylierung der Hydroxyfunktion und nachfolgende Umsetzung mit DBU in einer Eintopfreaktion^[21] mit guter Ausbeute und hoher Regioselektivität ($\alpha,\beta/\beta,\gamma = 10:1$).



Schema 3. Aufbau des Hydroazulengerüsts. a) **9**, Zn, Benzol, Rückfluss, 86%; b) 1 Mol-% **11**, CH_2Cl_2 , Rückfluss, 99%; c) $MeONHMe \cdot HCl$, $iPrMgCl$, THF, $-30^\circ C$ —Rückfluss; d) $MeLi$, THF, $-78^\circ C \rightarrow RT$, 73% (2 Stufen); e) 1. $MsCl$, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0^\circ C$, 2. DBU, RT, 85% (94% bezogen auf reisoliertes **14**). Ms = Methansulfonyl, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

Nachdem das bisher verwendete Diastereomerengemisch auf ein einziges α,β -ungesättigtes Keton zurückgeführt worden war, konnte das resultierende Dien **4** vollständig chemo- und diastereoselektiv an der elektronenärmeren Doppelbindung unter Weitz-Scheffer-Bedingungen^[22] nukleophil zu **15** epoxidiert werden, dessen relative Konfiguration durch eine Kristallstrukturanalyse^[23] bestätigt wurde (Schema 4). Wir brachten **15** nun mit Osmiumtetroxid/NMO zur Reaktion, um das *cis*-Diol **3** zu erhalten. Trotz moderater Diastereoselektivität ($\mathbf{3}/\beta$ -Diol **3** = 2:1) gelang dies aufgrund der nahezu quantitativen Gesamtausbeute mit guter Effizienz. Versuche zur reagensinduziert diastereoselektiven Dihydroxylierung^[24] führten nicht zum Erfolg. Die Veresterung der sekundären Hydroxygruppe mit (*tert*-Butyldimethylsilyloxy)acetylchlorid (**16**)^[25] in Pyridin ergab glatt das Glykolsäurederivat **17**, welches anschließend an der Acyleinheit methyliert werden konnte. Da die Epoxidfunktion nun von allylischer Natur war, verließ die biomimetische transannulare Epoxidöffnung^[4a, 26] bereits nach leichtem Ansäuern bei



Schema 4. Abschluss der Synthese. a) $NaOH$, H_2O_2 , $MeOH$, RT, 91%; b) 1 Mol-% K_2OsO_4 , NMO, Aceton, Wasser, THF, RT, 97%, d.r. = 2:1; c) **16**, Pyridin, RT, 93%; d) $Ph_3P=CH_2$, THF, RT; dann 2 n HCl , 70%; e) 1 atm H_2 , 10% $Pd/C(en)$, $EtOH$, RT, 90%; f) **19**, DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 , Rückfluss, 94%; g) 2 n HCl , THF, RT, 100%. NMO = *N*-Methylmorpholin-N-oxid, en = Ethylenediamin, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin.

Raumtemperatur zügig zum oxaverbrückten Hydroazulen **18**. In einigen Experimenten zur Hydrierung von **18** mit Pd/C wurde ein partieller Verlust der TBS-Schutzgruppe beobachtet. Deshalb hydrierten wir **18** mit einem Pd/C -Ethylenediamin-Komplex^[27] zu **2**. Nach DMAP-vermittelter Veresterung der verbleibenden Hydroxyfunktion mit Zimtsäurechlorid (**19**) zu **20**^[4a] führte die abschließende Abspaltung der TBS-Gruppe am Glykolsäurerest unter sauren Bedingungen quantitativ zur Zielverbindung **1**.

Zusammenfassend gelang uns eine enantioselektive Totalsynthese von (–)-Englerin A (**1**) durch Nutzung selektiver Oxidationen des Dienons **4** und einer Ringschlussmetathese zum Hydroazulengerüst als Schlüsseloperationen. Die hier vorgestellte Strategie ermöglicht die Herstellung des Wirkstoffs **1** in nur 12 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 16% ausgehend von (–)-Photocitral A (**6**).

Eingegangen am 12. Februar 2013
Online veröffentlicht am 15. April 2013

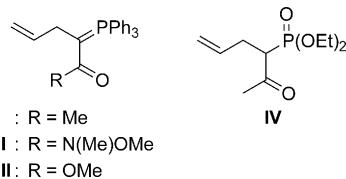
Stichwörter: Asymmetrische Synthesen · Metathesen · Naturstoffe · Oxidationen · Terpene

- [1] R. Ratnayake, D. Covell, T. T. Ransom, K. R. Gustafson, J. A. Beutler, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 57–60.
- [2] Jüngere biologische Studien: a) F. J. Sulzmaier, Z. Li, M. L. Nakashige, D. M. Fash, W. J. Chain, J. W. Ramos, *PLoS One* **2012**, *7*, e48032; b) C. Sourbier, B. T. Scroggins, R. Ratnayake, T. L. Prince, S. Lee, M.-J. Lee, P. L. Nagy, Y. H. Lee, J. B. Trepel,

J. A. Beutler, W. M. Linehan, L. Neckers, *Cancer Cell* **2013**, *23*, 228–237.

- [3] Jüngere Übersicht: R. H. Pouwer, J.-A. Richard, C.-C. Tseng, D. Y.-K. Chen, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 22–35.
- [4] Synthesen von Englerin A: a) M. Willot, L. Radtke, D. Könning, R. Fröhlich, V. H. Gessner, C. Strohmann, M. Christmann, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9269–9272; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9105–9108; b) Q. Zhou, X. Chen, D. Ma, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3591–3594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3513–3516; c) K. Molawi, N. Delpont, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3595–3597; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3517–3519; d) K. C. Nicolaou, Q. Kang, S. Y. Ng, D. Y.-K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8219–8222; e) J. Xu, E. J. E. Caro-Díaz, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3708–3711; f) L. Radtke, M. Willot, H. Sun, S. Ziegler, S. Sauerland, C. Strohmann, R. Fröhlich, P. Habenberger, H. Waldmann, M. Christmann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4084–4088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3998–4002; g) Z. Li, M. Nakashige, W. J. Chain, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6553–6556; h) J. Lee, K. A. Parker, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2682–2685; i) C. L. Wang, B.-F. Sun, S.-G. Chen, R. Ding, G.-Q. Lin, J.-Y. Xu, Y.-J. Shang, *Synlett* **2012**, *23*, 263–266; j) P. Gao, S. P. Cook, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3340–3343; k) K. Takahashi, K. Komine, Y. Yokoi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7364–7370; l) J. Wang, S.-G. Chen, B.-F. Sun, G.-Q. Lin, Y.-J. Shang, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2539–2547.
- [5] a) K. P. Chan, D. Y.-K. Chen, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 420–423; b) D. B. Ushakov, V. Navickas, M. Ströbele, C. Maichle-Mössmer, F. Sasse, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2090–2093; c) R. K. Akee, T. Ransom, R. Ratnayake, J. B. McMahon, J. A. Beutler, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 459–463; d) J. Xu, E. J. E. Caro-Díaz, A. Batova, S. D. E. Sullivan, E. A. Theodorakis, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1052–1060.
- [6] a) S. Kalidindi, W. B. Jeong, A. Schall, R. Bandichhor, B. Nosse, O. Reiser, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6478–6481; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6361–6363; b) D. A. Foley, A. R. Maguire, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1131–1175; c) M. S. Dowling, C. D. Van derwal, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6908–6922.
- [7] V. Navickas, D. B. Ushakov, M. E. Maier, M. Ströbele, H.-J. Meyer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3418–3421.
- [8] a) G. Büchi, H. Wüest, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1589–1593; b) C. Beaupin, J. C. Rossi, J. P. Vidal, J. P. Girard, J. P. Passet, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 1541–1542.
- [9] Synthese von *ent*-**6** aus (*S*)-Citronellol: a) P. V. Pham, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1470–1473; b) M. Schlosser, L. Franzini, C. Bauer, F. Leroux, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1909–1914.
- [10] K. Shankaran, A. S. Rao, *Indian J. Chem. B* **1979**, *18*, 507–509.
- [11] B. Vulovic, F. Bihelovic, R. Matovic, R. N. Saicic, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10485–10494.
- [12] Siehe die Hintergrundinformationen für Details hierzu.
- [13] Die neuen Ylide **I** und **II** sowie die literaturbekannten Reagenzien **III**^[14] und **IV**^[15] wurden eingesetzt. Die Synthese der

Ylide **I** (44 %) und **II** (95 %) erfolgte analog zur Synthese von **III** aus 4-Brom-1-buten durch Phosphoniumsalzbildung,^[16] Deprotonierung mit 2 Äquivalenten Natriumhexamethyldisilazid (Toluol, THF, 0 °C) und Reaktion mit 1 Äquivalent Acetylchlorid (**I**) bzw. *N*-Methoxy-*N*-methylcarbamoylchlorid (**II**).^[17]



- [14] K. C. Nicolaou, S. Ninkovic, F. Sarabia, D. Vourloumis, Y. He, H. Vallberg, M. R. V. Finlay, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7974–7991.
- [15] R. D. Clark, L. G. Kozar, C. H. Heathcock, *Synthesis* **1975**, 635–636.
- [16] D. C. Braddock, R. Bhuva, D. S. Millan, Y. Pérez-Fuertes, C. A. Roberts, R. N. Sheppard, S. Solanki, E. S. E. Stokes, A. J. P. White, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 445–448.
- [17] J. A. Marshall, B. S. DeHoff, D. G. Cleary, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1735–1741.
- [18] D. D. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5385–5388.
- [19] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- [20] J. M. Williams, R. B. Jobson, N. Yasuda, G. Marchesini, U.-H. Dolling, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461–5464.
- [21] K. C. Nicolaou, W. Tang, P. Dagneau, R. Faraoni, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3942–3947; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3874–3879.
- [22] E. Weitz, A. Scheffer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, *54*, 2327–2344.
- [23] Die Kristallstrukturanalyse wurde mit *rac*-**15** vorgenommen, das entsprechend zur Synthese von **15** aus *rac*-**6** erhalten wurde und geeignete Kristalle lieferte. CCDC-919265 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [24] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [25] a) A. Wissner, C. V. Grudzinskas, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3972–3974; b) M. Leemhuis, J. H. van Steenis, M. J. van Uxem, C. F. van Nostrum, W. E. Hennink, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3344–3349.
- [26] M. Yoshikawa, Y. Fukuda, S. Hatakeyama, N. Tanaka, H. Matsuda, J. Yamahara, N. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1194–1196.
- [27] K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2109–2114.